

71

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/078431 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 453/02,  
A61K 31/439, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02153

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. März 2003 (03.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 11 415.3 15. März 2002 (15.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LUTHLE, Joachim**  
[DE/DE]; Kastanienallee 29a, 42489 Wülfrath (DE).  
**BÖSS, Frank-Gerhard** [DE/DE]; Auf dem Scheidt  
29f, 42115 Wuppertal (DE). **ERB, Christina** [DE/DE];  
Emmastr. 22, 40227 Düsseldorf (DE). **SCHNIZLER,**  
**Katrin** [DE/DE]; Odenwaldstr. 21, 63517 Rodenbach  
(DE). **FLESSNER, Timo** [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113  
Wuppertal (DE). **VAN KAMPEN, Marja** [DE/DE];  
Ahnenweg 2, 40219 Düsseldorf (DE). **METHFESSEL,**  
**Christoph** [DE/DE]; Kirchhofstr. 94, 42327 Wuppertal  
(DE). **HAFNER, Frank-Thorsten** [DE/DE]; Nützen-  
berger Str. 206, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-**  
**SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/078431 A1

(54) Title: AZA-BICYCLIC N-BIARYLAMIDES WITH AFFINITY FOR THE ALPHA-7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RE-  
CEPTOR

(54) Bezeichnung: AZA- BICYCLISCHE N-BIARYLAMIDE MIT AFFINITÄT ZUM ALPHA7 NIKOTINISCHEN ACETYL-  
CHOLIN-REZEPTOR

(57) Abstract: The invention relates to novel 1-aza-bicyclic N-biaryl amides, methods for production and use thereof for the produc-  
tion of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases and for improving perception, concentration, learning ability  
and memory.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue 1-Aza-bicyclische N-Biaryl amide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre  
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der  
Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

1-AZA-BICYCLISCHE N-BIARYLAMIDE MIT AFFINITÄT ZUM ALPHA7 NIKOTINISCHEN  
ACETYLCHOLIN-REZEPTOR

Die Erfindung betrifft neue bicyclische N-Biarylamide, Verfahren zu ihrer Herstel-  
5 lung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung  
und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung,  
Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

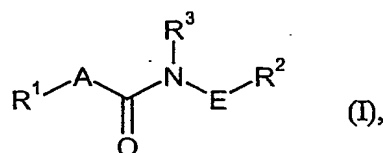
Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von  
10 Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden  
(Galzi und Changeux, *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller  
nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombina-  
tionen von  $\alpha$ 1-9 und  $\beta$ 1-4, $\gamma$ , $\delta$ , $\epsilon$ -Untereinheiten) oder identisch ( $\alpha$ 7-9) sein können.  
Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Ver-  
15 teilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen  
(McGehee und Role, *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 521-546). Aktivierung von  
nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von  
Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen be-  
schränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp besitzen  
20 und kann so unerwünschte Nebeneffekte wie z.B. die Stimulierung von nAChR in  
der Muskulatur vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in  
verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen  
Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani and  
Levin, *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des  
25 alpha7-Subtyps ( $\alpha$ 7-nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen  
und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen  
Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). Der  $\alpha$ 7-nAChR besitzt eine  
besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neuro-  
transmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise  
30 die neuronale Plastizität (Broide und Leslie, *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

- 2 -

Bestimmte Chinuclidincarbonsäureanilide sind als Antiarrhythmika und Lokal-  
anästhetika beschrieben (vgl. beispielsweise FR 1.566.045, GB 1 578 421 und  
Oppenheimer et al., *Life Sci.* 1991, 48, 977-985).

- 5 Die WO 01/60821 offenbart Biarylcarbonsäureamide mit Affinität zum  $\alpha 7$ -nAChR  
zur Behandlung von Lern- und Wahrnehmungsstörungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht,

15 worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,

worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,

20 und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert ist,

A für eine Bindung, Methylen, Ethylen oder Propylen steht,

25 E für zweibindiges, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Benzoldiyl steht, wobei  
Heteroaryl und Benzoldiyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der  
Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
substituiert sind,

- 3 -

5  $R^2$  für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl steht, wobei Heteroaryl und Phenyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl,  $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{CO}-\text{OR}^6$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^9-\text{CO}-\text{R}^{10}$ ,  $-\text{COR}^{13}$ , Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, gegebenenfalls durch Hydroxyl, Amino,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^{14}$ , Halogen oder Cyano substituiertes  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkoxy und  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkylthio substituiert sind,

10 worin  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und

15  $\text{R}^3$  für Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

30 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfon-

- 4 -

säuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

- 5 -

Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

5     (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

10    Der 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen ist vorzugsweise und beispielhaft: 1-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl (Isotropan), 1-Aza-bicyclo[3.3.1]nonyl (Isogranatan), 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octyl (Chinuclidin).

15    Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

20    5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, und Pyridazinyl.

25    Zweibindiges 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen zweibindigen aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thiophendiyl, Furandiyl, Pyrroldiyl, Thiazoldiyl, Oxazoldiyl, Imidazoldiyl, Pyridindiyl, Pyrimidindiyl, und Pyridazindiyl.

30    5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl steht für einen heterocyclischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der

- 6 -

Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, bevorzugt sind N und O. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Pyrrolinyl, Tetra-  
5 hydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich  
10 oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

15 in welcher

R<sup>1</sup> für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

A für eine Bindung oder Methylen steht,

20

E für Benzoldiyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und Trifluormethyl substituiert ist, steht,

R<sup>2</sup> für Thienyl oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls mit bis zu 2  
25 Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Morpholinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CO-OR<sup>6</sup>, -NR<sup>9</sup>-CO-R<sup>10</sup> und -CO-R<sup>13</sup> substituiert sind,

30

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen und -O-CO-NHR<sup>14</sup> substituiert ist,

wobei  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{14}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

5 und

$R^3$  für Wasserstoff steht, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher  
10

$R^1$  für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

15  $R^1$  für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für eine Bindung oder Methylen steht.  
20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für eine Bindung steht.

25 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

E für Benzoldiyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und Trifluormethyl substituiert ist, steht.

30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher



E für Benzoldiyl steht.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

5  $R^2$  für Thienyl oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxymethyl, und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sind.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

$R^2$  für Hydroxymethylphenyl steht.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

15

$R^3$  für Wasserstoff oder Methyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

20  $R^3$  für Wasserstoff steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

25 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

$R^1$  für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

30 A für eine Bindung steht,

- 9 -

E für Benzoldiyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und Trifluormethyl substituiert ist, steht,

5 R<sup>2</sup> für Thienyl oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxymethyl, und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sind,

und

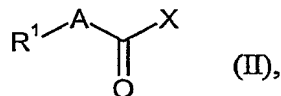
10

R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

15

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

20

R<sup>1</sup> und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor oder Pentafluorphenoxy steht,

25

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



in welcher

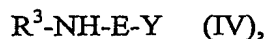
- 10 -

$R^2$ ,  $R^3$  und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

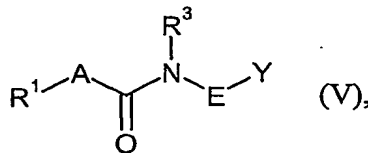


in welcher

$R^3$  und E die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Triflat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



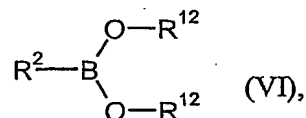
in welcher

$R^1$ ,  $R^3$ , A, E und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und diese dann in einer Kupplungsreaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

5



in welcher

$\text{R}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat, und

10

$\text{R}^{12}$  für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ - oder  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ -Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und in Gegenwart einer Base umgesetzt und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

15

20 Wenn X eine Abgangsgruppe ist, sind Chloro, Mesyloxy und Isobutyloxycarbonyloxy, besonders Chloro bevorzugt.

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) und (II) + (IV)  $\rightarrow$  (V) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethyl-

25

acetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin. Bevorzugt ist Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform.

Kondensationsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) und (II) + (IV)  $\rightarrow$   
5 (V) sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformiat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

20 Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, diese Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnucleophils wie z.B. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

Besonders bevorzugt ist HATU oder die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in Dimethylformamid.

Basen für die Verfahrensschritte (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) und (II) + (IV)  $\rightarrow$  (V) sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise werden die Verfahrensschritte (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) und (II) + (IV)  $\rightarrow$  (V) in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt.

5 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) + (VI)  $\rightarrow$  (I) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder andere Lösemittel wie Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder 1,2-Dimethoxyethan.

Für den Verfahrensschritt (V) + (VI)  $\rightarrow$  (I) geeignete Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Kupplungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Palladium(II)acetat oder Bis-(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178ff; Miyaura et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314).

Für den Verfahrensschritt (V) + (VI)  $\rightarrow$  (I) geeignete Basen sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Bariumhydroxid, Kaliumtert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat. Bevorzugt ist Cäsiumcarbonat oder Natriumcarbonat.

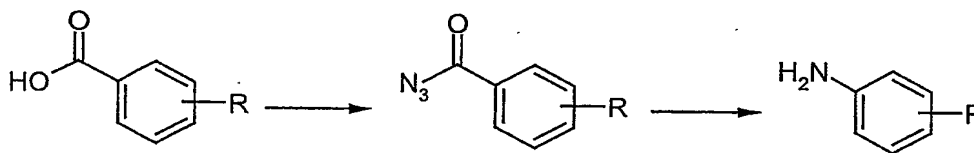
Vorzugsweise wird der Verfahrensschritt (V) + (VI)  $\rightarrow$  (I) in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 130°C bei Normaldruck durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren [vgl. z.B. für Verbindungen der allgemeinen Formel (II): Kato et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1351-1357; Orlek et al., *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726-2735; Plate et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 449-454; für Verbindungen der allgemeinen Formel

- 14 -

(VI): D.S. Matteson, in: *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Hrsg. K. Hafner, C.W. Rees, B.M. Trost, J.-M. Lehn, P. v. Ragué Schleyer, Springer-Verlag, Heidelberg 1995; H.C. Brown, G.W. Kramer, A.B. Levy, M.M. Midland, *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley, New York 1975; A. Pelter, K. Smith, H.C. Brown, 5 *Borane Reagents*, Academic Press, London 1988].

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind ebenfalls bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky et al., Hrsg., 10 Elsevier, 1996). So können beispielsweise Benzoessäurederivate gemäß folgendem Syntheschema via Umlagerung (Curtius-Abbau) der korrespondierenden Carbonsäureazide in die entsprechenden Anilinderivate überführt werden (vgl. z.B. S. Deprets, G. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 7, 1353ff.):

Syntheschema

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie zeichnen sich als Liganden, insbesondere als Agonisten am  $\alpha 7$ -nAChR aus.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimer'schen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als  $\alpha 7$ -nAChR-Agonisten eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei 20 Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassozierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassozierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern 25 mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche



Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntington'sche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Prävention und Behandlung der Folgen von neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden. Als nicht-limitierende Beispiele für neurodegenerative Erkrankungen seien Alzheimer'sche Krankheit und

10

Parkinson'sche Krankheit genannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler

15

20

25

Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für  $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [ $^3$ H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen

30

Der [ $^3\text{H}$ ]-Methyllycaconitine Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. (*Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690) beschriebenen Methode.

5 Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10% w/v) [0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0.01% (w/v)  $\text{NaN}_3$ , pH 7.4, 4°C] bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20% w/v) und zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und  
10 zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Dieses Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

Das P2-Pellet wird zweimal mit Bindungspuffer gewaschen (50 mM Tris-HCl, 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , pH 7.4) und zentrifugiert  
15 (15.000 x g, 4°C, 30 min).

Die P2-Membranen werden in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250  $\mu\text{l}$  (Membranproteinmenge 0.1–0.5 mg) für 2.5 h bei 21°C inkubiert in der Gegenwart von 1-5 nM [ $^3\text{H}$ ]-Methyllycaconitine, 0.1% (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz. Die unspezifische  
20 Bindung wird bestimmt durch Inkubation in der Gegenwart von 1  $\mu\text{M}$   $\alpha$ -Bungarotoxin oder 100  $\mu\text{M}$  Nicotin oder 10  $\mu\text{M}$  MLA (Methyllycaconitine).

Die Inkubation wird beendet durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 5 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3% (v/v) Polyethylenimin (PEI) eingelegt  
25 waren. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem  $\text{IC}_{50}$ -Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante  $K_D$  und der Konzentration L von [ $^3\text{H}$ ]-  
30

Methyllycaconitine wird die Dissoziationskonstante der Testsubstanz  $K_i$  bestimmt ( $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$ ).

- 5 Anstelle von [ $^3H$ ]-Methyllycaconitine können auch andere  $\alpha 7$ -nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [ $^{125}I$ ]- $\alpha$ -Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

10

**Tabelle A**

Beispiel-Nr.	$K_i$ -Wert [nM]
9	519
14	20
15	39
20	10
21	98
22	58
23	39
24	230
26	310
31	420

15. Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

## 2. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspiziert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

### 3. Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

5

Erwachsene Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die totale Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das Juvenile herausgenommen und das Adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das Versuchstier mit Substanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Substanzgabe wird das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trial 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert

10

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

20

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

25

30

Die Verbindungen der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

- 5 Neben den Verbindungen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs-  
10 oder Trägerstoffen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer,  
15 pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-  
lösungsmittel verwendet werden können.

25 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

30

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

- 5       Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten
- 10       Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

**Abkürzungen:**

DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran



- 24 -

**LC-MS Methode A:**

Gerätetyp MS: Micromass Quattro LCZ  
Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC: HP 1100  
UV-Detektor DAD: 208-400 nm  
Ofentemp.: 40°C

Säule: Symmetry C 18  
50 mm x 2.1 mm; 3.5 µm

Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	Fluss (mL/min)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50

Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure  
Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure

- 25 -

**LC-MS Methode B:**

Gerätetyp MS:	Micromass Platform LCZ
	Ionisierung: ESI positiv
Gerätetyp HPLC:	HP 1100
	UV-Detektor DAD: 208-400 nm
	Ofentemp.: 40°C
Säule:	Symmetry C 18
	50 mm x 2.1 mm; 3.5 µm
Gradient:	Zeit (min) A: % B: % Fluss (mL/min)
	0.00 10.0 90.0 0.50
	4.00 90.0 10.0 0.50
	6.00 90.0 10.0 0.50
	6.10 10.0 90.0 1.00
	7.50 10.0 90.0 0.50
Eluent A:	Acetonitril + 0.1% Ameisensäure
Eluent B:	Wasser + 0.1% Ameisensäure

5 **LC-MS Methode C:**

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 5.0 min 10% B → 6.0 min 10% B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

**LC-MS Methode D:**

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 L Wasser + 1 mL 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 L Acetonitril + 1 mL 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 mL/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

15

**HPLC-Methode E:**

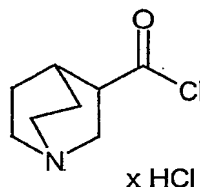
Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 mL HClO<sub>4</sub>/L Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**LC-MS Methode F:**

Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters 2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 95% A → 1.8 min 25% A → 1.9 min 10% A → 3.2 min 10% A; Fluss: 3.0 mL/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 210 nm.

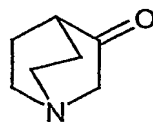
**Ausgangsverbindungen:****Beispiel 1A****3-Chinuklidincarbonsäurechlorid-Hydrochlorid**

5



500 mg (2.61 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäure-Hydrochlorid (Orlek et al., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2726) werden zusammen mit 1.9 mL (26.09 mmol) Thionylchlorid 2 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird unter reduziertem Druck vom Thionylchlorid befreit. Es wird zweimal mit je 20 mL Toluol versetzt und bis zur Trockene eingengt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

15

**Beispiel 2A****Chinuklidin-3-on**

20 100 g (0.62 mol) Chinuklidin-3-on-Hydrochlorid werden in 2 L Methanol suspendiert. Bei 0°C wird eine Lösung von 33.4 g (0.62 mol) Natriummethylat in 250 mL Methanol langsam zugetropft. Es wird 16 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 58.8 g (75.9% d.Th.) der Titelverbindung.

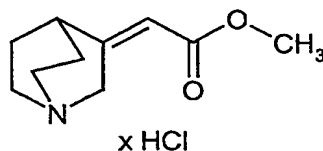
- 28 -

MS (DCI):  $m/z = 126$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 143 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.30$  (m, 2H), 3.19-2.86 (m, 4H), 2.46 (m, 1H), 1.99 (m, 4H).

### 5 Beispiel 3A

Methyl (2Z)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yliden-ethanoat-Hydrochlorid



- 10 25.3 g (0.63 mol) Natriumhydrid (als 60%-ige Suspension in Mineralöl) werden in 480 mL Dimethylformamid suspendiert. Nach dem Hinzutropfen einer Lösung von 104.8 g (0.58 mol) Phosphonoessigsäuretrimethylester in 480 mL Dimethylformamid wird bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung bei Raumtemperatur nachgerührt. Eine Lösung von 36 g (0.29 mol) Chinuklidin-3-on in 480 mL Dimethyl-
- 15 formamid wird über einen Zeitraum von 40 Minuten hinzutropft und anschließend für 16 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an
- 20 Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 95:5:0.5). Das erneut eingeeengte Material wird in wenig Dichlormethan gelöst und mit etherischer HCl versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Nach der Trocknung bei 35°C werden 19.53 g (31.2% d.Th.) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten.
- 25 HPLC (Kromasil RP-18, 60 x 2.1 mm; Eluent A: H<sub>2</sub>O + 5 mL HClO<sub>4</sub>/L, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 - 4.5 min 98% A → 90% B, 4.5 - 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion bei 210 nm):  $R_t = 2.40$  min.
- MS (DCI):  $m/z = 182$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 199 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>, 363 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>

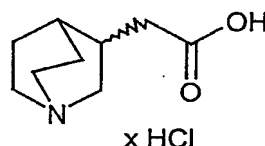
- 29 -

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 11.56 (breites s, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 2H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 165.72, 155.95, 113.08, 53.55, 51.28, 45.29, 30.14, 22.41.

5

**Beispiel 4A**

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-essigsäure-Hydrochlorid



10

13.5 g (62 mmol) Methyl (2Z)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yliden-ethanoat werden in 200 mL Methanol gelöst und unter Argon mit 1 g Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) versetzt. Bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch für 16 h unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Es wird über Kieselgur filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 50 mL 1 N Salzsäure versetzt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 100 mL 32%-iger Salzsäure für 5 h am Rückfluss erhitzt. Es wird im Vakuum eingengt, zweimal mit Toluol codestilliert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 11.8 g des Produkts in einer Reinheit von 89% (77% d.Th.).

15

20 HPLC (Kromasil RP-18, 60 x 2.1 mm; Eluent A:  $\text{H}_2\text{O}$  + 5 mL  $\text{HClO}_4/\text{L}$ , Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 - 4.5 min 98% A  $\rightarrow$  90% B, 4.5 - 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion bei 210 nm):  $R_t$  = 0.80 min.

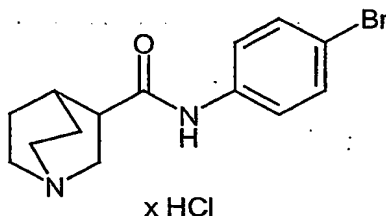
MS (DCF):  $m/z$  = 170 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 339 ( $2\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 12.32 (breites s, 1H), 10.61 (breites s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.67-2.22 (m, 4H), 2.01-1.55 (m, 4H).

25

**Beispiel 5A**

N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid

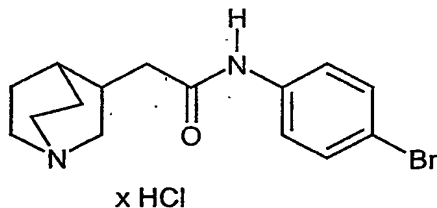


5  
Zu einer Lösung aus 900 mg (5.24 mmol) 4-Bromanilin und 1.85 g (14.28 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in etwa 10 mL trockenem DMF werden bei 0°C 1.00 g (4.76 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäurechlorid-Hydrochlorid zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Nach Reinigung über präparative HPLC  
10 wird nochmals über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 80:20:2). Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit 1 N HCl in Methanol versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 0.63 g (31 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten. Das Rohmaterial wird direkt in die Folgesynthese eingesetzt.

15 LC-MS (Methode A):  $R_t = 2.33$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 309$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

**Beispiel 6A**

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid



20

500 mg (2.43 mmol) 1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-essigsäure werden in 10 mL Dichlormethan gelöst. Bei 0°C werden 1.79 g (9.72 mmol) Pentafluorphenol und 699 mg (3.65 mmol) N-[3-(Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid

- 31 -

hinzugefügt. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 8 mL Dimethylformamid gelöst, 627 mg (3.65 mmol) p-Bromanilin hinzugefügt und erneut 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden langsam 10 mL 10%-ige Natriumbicarbonat-Lösung und 10 mL Essigsäureethylester hinzugefügt. Das entstehende Präzipitat wird abgesaugt und das Filtrat dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat entsteht beim Einengen ein Niederschlag, der abfiltriert wird. Der Feststoff wird in Dioxan suspendiert, mit 4 M HCl in Dioxan versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Durch erneutes Absaugen des Feststoffs werden 621 mg (71% d.Th.) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten.

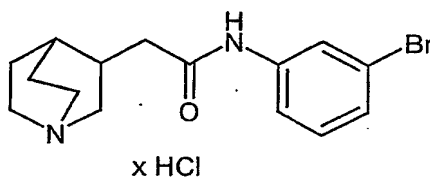
HPLC (Kromasil RP-18, 60 x 2.1 mm; Eluent A: H<sub>2</sub>O + 5 mL HClO<sub>4</sub>/L, Eluent B: Acetonitril; Gradient = 0 - 4.5 min 98% A → 90% B, 4.5 - 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion bei 210 nm): R<sub>t</sub> = 3.80 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 323 (M+H)<sup>+</sup> (freie Base)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.33 (s, 1H), 9.78 (breites s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 3.53-3.05 (m), 2.90 (dd, 1H), 2.71-2.35 (m), 2.00-1.60 (m, 5H).

### Beispiel 7A

20 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(3-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid



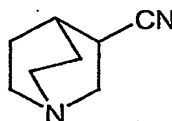
500 mg (2.34 mmol) 1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yllessigsäure-Hydrochlorid werden in 10 mL Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. 1.79 g (9.72 mmol) Pentafluorphenol und 699.0 mg (3.65 mmol) EDC werden hinzugefügt, und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum versetzt man den Rückstand mit 8 mL DMF und 627.3 mg (3.56 mmol) 3-Bromanilin und lässt eine



weitere Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 mL 10 %-iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und 10 mL Essigsäureethylester ver-  
rührt. Nach Absaugen des entstandenen Niederschlags und Waschen mit Essigsäure-  
ethylester wird das zweiphasige Filtrat getrennt und die Wasserphase dreimal mit  
5 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  
Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohgemisch wird mittels präparativer  
HPLC aufgereinigt. Die Produkt-Fractionen werden eingengt, in einem 5:1-  
Gemisch aus Methanol und 1 M Salzsäure aufgenommen und erneut eingengt. Nach  
10 Trocknung im Hochvakuum erhält man 600 mg (57.3% d.Th.) der Titelverbindung,  
welche ohne weitere Aufreinigung in die Folgestufen eingesetzt wird.  
HPLC (Methode E):  $R_t = 3.8$  min.  
LC-MS (Methode C):  $m/z = 351$  (M+H)<sup>+</sup> (freie Base),  $R_t = 1.4$  min.

#### Beispiel 8A

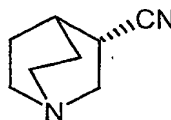
15 *rac*-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril



20.4 g (163 mmol) Chinuklidin-3-on und 41.37 g (211.87 mmol) (4-Toluolsulfonyl)-  
20 methylisocyanid werden in 435 mL 1,2-Dimethoxyethan und 16 mL trockenem  
Ethanol unter Eiskühlung vorgelegt. Es werden 45.72 g (407.45 mmol) Kalium-tert.-  
butylat langsam zugegeben, so dass die Temperatur auf maximal 10°C ansteigt.  
Anschließend wird 2.5 h lang auf 40°C erhitzt. Bei RT wird entstandener Feststoff  
abfiltriert. Das Filtrat wird eingengt und über neutrales Aluminiumoxid chromato-  
25 graphiert (Laufmittel: zunächst Dichlormethan, dann Essigsäureethylester → Essig-  
säureethylester/Methanol 50:1). Es werden 22.9 g (103% d.Th.) des Produktes in  
leicht verunreinigter Form erhalten.

**Beispiel 9A**

*S*-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril



5

Die Trennung des Racemats aus Beispiel 8A in die Enantiomeren erfolgt mittels HPLC an chiraler Phase [Säule: Daicel Chiralpak AD 250 mm x 20 mm; Eluent: 5 % Wasser, 87 % Acetonitril, 8% Acetonitril mit 2% Diethylamin; Fluss: 10 mL/min; Injektionsvolumen: 0.3 mL; UV-Detektion: 220 nm]. Aus 20 g racemischen 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril werden 8.3 g (83 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

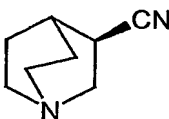
10

HPLC (Säule: Chiralpak AD 250 mm x 4.6 mm, 10 µm; Eluent: 5% Wasser, 95 % Acetonitril mit 2 % Diethylamin; Temperatur: 30°C; Fluss: 1.0 mL/min):  $R_t = 5.24$  min.

15

**Beispiel 10A**

*R*-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril



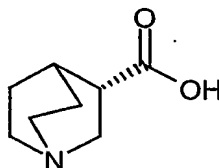
20

Aus 20 g racemischen 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril werden nach dem bei Beispiel 9A beschriebenen Verfahren 8.7 g (87% d.Th.) der Titelverbindung erhalten. HPLC (Säule: Chiralpak AD 250 mm x 4.6 mm, 10 µm; Eluent: 5% Wasser, 95% Acetonitril mit 2% Diethylamin; Temperatur: 30°C; Fluss: 1.0 mL/min):  $R_t = 6.19$  min.

25

**Beispiel 11A**

*S*-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure



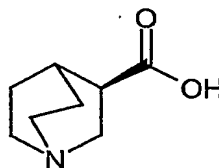
5

7.60 g (55.80 mmol) (*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril werden zusammen mit 80 mL konzentrierter Salzsäure 4 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und verbleibendes Restwasser mehrfach mit Toluol abdestilliert. Es werden 12.7 g Rohprodukt erhalten, das noch anorganische Salze enthält und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

10

**Beispiel 12A**

*R*-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure



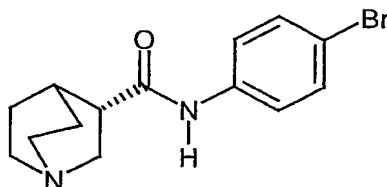
15

7.50 g (55.07 mmol) (*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril werden zusammen mit 78 mL konzentrierter Salzsäure 4 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und verbleibendes Restwasser mehrfach mit Toluol abdestilliert. Es werden 12.9 g Rohprodukt erhalten, das noch anorganische Salze enthält und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

20

**Beispiel 13A**

(3*S*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid

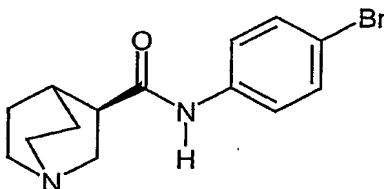


5

6.6 g (ca. 34.4 mmol) (*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure werden zusammen mit 106 mL Thionylchlorid 1 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter reduziertem Druck entfernt und Reste azeotrop zusammen mit Toluol abdestilliert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid wird zusammen mit 10 5.73 g (33.32 mmol) 4-Bromanilin und 23.21 mL (133.27 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 30 mL DMF 72 h lang bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 70:30:2) chromatographisch gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich 15 werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 2.9 g (28 % d.Th.) der Titelverbindung in einer Reinheit von 76% isoliert.  
HPLC (Methode E):  $R_t = 3.84$  min.

**Beispiel 14A**

20 (3*R*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid



9.17 g (ca. 47.8 mmol) (*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure werden zusammen mit 160 mL Thionylchlorid 1 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter reduziertem Druck entfernt und Reste azeotrop zusammen mit Toluol abdestilliert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid wird zusammen mit  
5 8.19 g (47.60 mmol) 4-Bromanilin und 24.6 mL (190.4 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 59 mL DMF 72 h lang bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 70:30:2) chromatographisch gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich  
10 werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 5.5 g (37% d.Th.) der Titelverbindung erhalten. Die absolute Konfiguration wurde durch Kristallstrukturanalyse von Einkristallen zugeordnet.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.06 (s, 1H), 7.70-7.40 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.94-2.45 (m, 6H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 3H), 1.45-1.15 (m, 1H).  
15 HPLC (Methode E): R<sub>t</sub> = 3.84 min.  
MS(ESIpos): m/z = 309 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ausführungsbeispiele:****Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ausführungsbeispiele 1-4:**

5 1.0 eq. des Beispiels 5A, 1.2 eq. der entsprechenden Boronsäure, 0.1 eq. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2.2 eq. Caesiumcarbonat werden in 1,2-Dimethoxyethan 60 h auf 90°C erhitzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch durch präparative HPLC. Das aufgereinigte Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N HCl in Methanol versetzt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und das Hydrochlorid im Hochvakuum getrocknet.

10

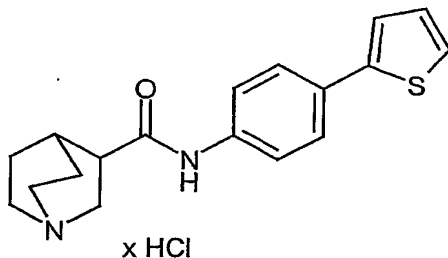
**Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ausführungsbeispiele 5 und 6:**

1.0 eq. des Beispiels 6A, 1.0 eq. der entsprechenden Boronsäure, 0.05 eq. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 3.0 eq. 2 M Natriumcarbonatlösung werden in Dimethylformamid für 14 h auf 80°C erhitzt. Nach der Filtration über Kieselgur erfolgt die Reinigung der Produkte chromatographisch durch präparative HPLC. Das aufgereinigte Produkt wird in Methanol gelöst und mit 4 M HCl in Dioxan versetzt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und das Hydrochlorid im Hochvakuum getrocknet.

20

**Beispiel 1**

N-[4-(2-Thienyl)phenyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid



25

90 mg (0.26 mmol) N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid, 40 mg (0.31 mmol) 2-Thiophenboronsäure, 190 mg (0.57 mmol)

- 38 -

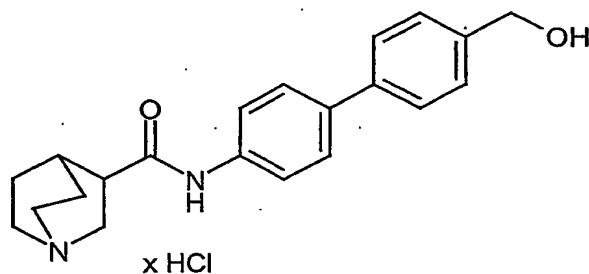
Caesiumcarbonat und 20 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid werden in 1 mL 1,2-Dimethoxyethan gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Es werden 14.1 mg (15% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

5 LC-MS (Methode A):  $R_t = 2.80$  min., MS (ESIpos):  $m/z = 313$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

### Beispiel 2

N-[4'-(Hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid

10



90 mg (0.26 mmol) N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid, 50 mg (0.31 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 190 mg  
15 (0.57 mmol) Caesiumcarbonat und 20 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid werden in 1 mL 1,2-Dimethoxyethan gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Es werden 5.9 mg (6% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

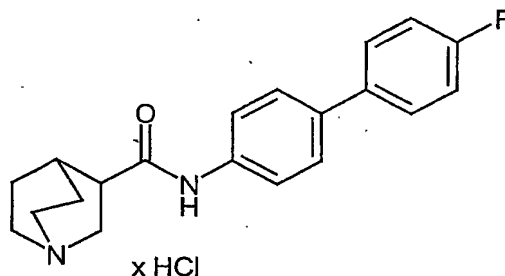
LC-MS (Methode A):  $R_t = 2.40$  min., MS (ESIpos):  $m/z = 337$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

20

- 39 -

**Beispiel 3**

N-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

90 mg (0.26 mmol) N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid, 40 mg (0.31 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 190 mg (0.57 mmol) Caesiumcarbonat und 20 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid werden in 1 mL 1,2-Dimethoxyethan gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Es werden 17.6 mg (19% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

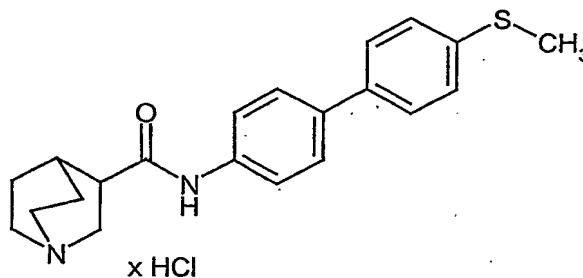
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 10.38 (breites s, 1H), 9.83 (breites s, 1H), 7.76-7.57 (m, 6H), 7.33-7.20 (m, 2H), 3.70-3.10 (m, 8H), 2.00-1.65 (m, 4H).

LC-MS (Methode B):  $R_t$  = 2.88 min., MS (ESIpos):  $m/z$  = 325 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (freie Base).

15

**Beispiel 4**

N-(4'-Methylsulfanyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid



20



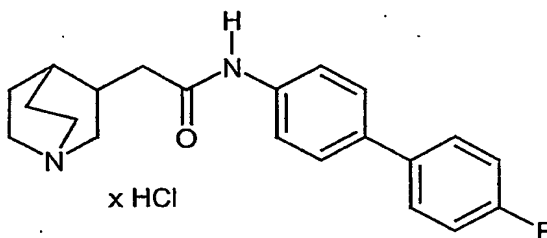
- 40 -

90 mg (0.26 mmol) N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid, 50 mg (0.31 mmol) 4-(Methylsulfanyl)phenylboronsäure, 190 mg (0.57 mmol) Caesiumcarbonat und 20 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid werden in 1 mL 1,2-Dimethoxyethan gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Es werden 21.6 mg (21% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode B):  $R_t = 3.01$  min., MS (ESIpos):  $m/z = 353$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

### Beispiel 5

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden 60 mg (0.17 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid, 23.3 mg (0.17 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 0.17 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.01 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 1 mL Dimethylformamid umgesetzt. Es werden 32 mg (51% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.27$  (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 6H), 7.27 (m, 2H), 3.55-3.30 (m), 3.21 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 2.76-2.40 (m), 2.05-1.61 (m, 5H).

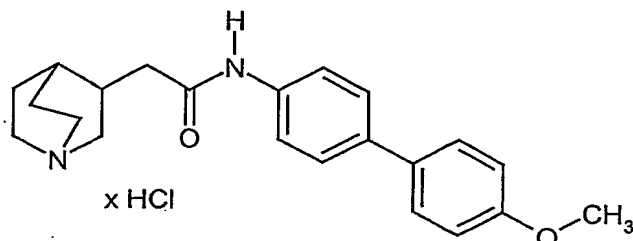
MS (ESIpos):  $m/z = 339$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base)

HPLC (Kromasil RP-18, 60 x 2.1 mm; Eluent A: H<sub>2</sub>O + 5 mL HClO<sub>4</sub>/L, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 - 4.5 min 98% A → 90% B, 4.5 - 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion bei 210 nm):  $R_t = 4.20$  min.

**Beispiel 6**

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid

5



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden 60 mg (0.17 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid, 25.4 mg (0.17 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure, 0.17 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.01 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 1 mL Dimethylformamid umgesetzt. Es werden 34 mg (50% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

MS (ESIpos):  $m/z = 351$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base)

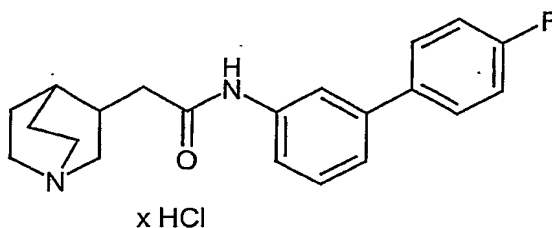
HPLC (Kromasil RP-18, 60 x 2.1 mm; Eluent A: H<sub>2</sub>O + 5 mL HClO<sub>4</sub>/L, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 - 4.5 min 98% A → 90% B, 4.5 - 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion bei 210 nm):  $R_t = 4.10$  min.

15

**Beispiel 7**

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-3-yl)acetamid-Hydrochlorid

20

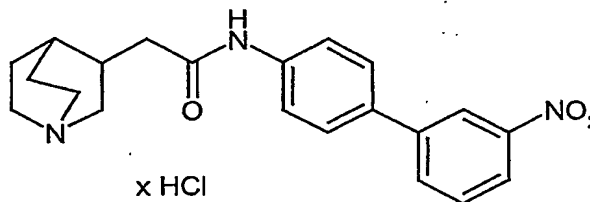


- 42 -

Zu einer Lösung von 75 mg (0.16 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(3-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid in 1 mL DMF werden 22.1 mg (0.16 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 0.17 mL (0.34 mmol) 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 5.8 mg (0.01 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)-chlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt. Es werden nochmals 22.1 mg (0.16 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 23.2 mg (0.03 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 0.48 mL (0.48 mmol) 1 M Natronlauge zugegeben. Anschließend wird für weitere 12 h auf 80°C erhitzt. Nach Reaktionsende wird abgekühlt, über Kieselgel filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt-Fractionen werden eingengt, in Methanol aufgenommen, mit 4 M HCl in Dioxan versetzt und erneut eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 49.6 mg (83.4% d.Th.) der Titelverbindung. HPLC (Methode E):  $R_t = 4.2$  min. MS (DCI):  $m/z = 339$  (M+H)<sup>+</sup> (freie Base).

### Beispiel 8

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(3'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid



20

Zu einer Lösung von 120 mg (0.33 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid in 2 mL DMF werden 61.3 mg (0.37 mmol) 3-Nitrophenylboronsäure, 0.5 mL (1.0 mmol) 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 12.2 mg (0.02 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h bei 80°C gerührt, abgekühlt, über Kieselgur filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt. Die

25

- 43 -

Produkt-Fractionen werden eingengt, in einem 5:1-Gemisch aus Methanol und 1 M Salzsäure aufgenommen und erneut eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 13 mg (9.7% d.Th.) der Titelverbindung.

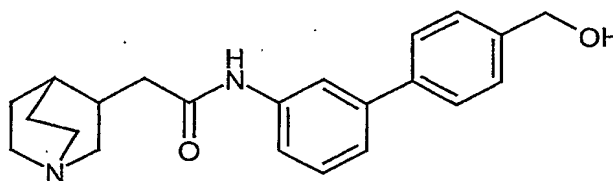
HPLC (Methode E):  $R_t = 4.1$  min.

5 MS (DCI):  $m/z = 366$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

### Beispiel 9

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-[4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]acetamid-Hydrochlorid

10



x HCl

Zu einer Lösung von 75 mg (0.16 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(3-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid in 1 mL DMF werden 24.0 mg (0.16 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 0.17 mL (0.34 mmol) 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 5.8 mg (0.01 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h bei 80°C gerührt. Es werden weitere 24.0 mg (0.16 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 23.2 mg (0.03 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 0.48 ml (0.48 mmol) 1 M Natronlauge zugegeben. Anschließend wird für weitere 12 h auf 80°C erhitzt. Nach Reaktionsende wird abgekühlt, über Kieselgel filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt-Fractionen werden eingengt, in Methanol aufgenommen, mit 4 M HCl in Dioxan versetzt und erneut eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 25.9 mg (39.8% d.Th.) der Titelverbindung.

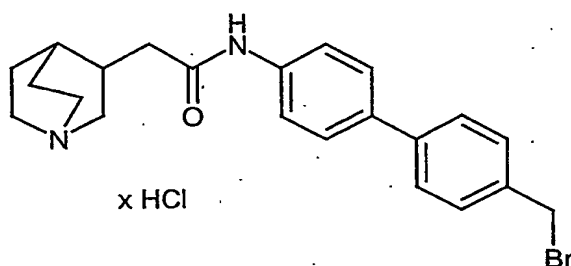
25

HPLC (Methode E):  $R_t = 3.7$  min.

MS (DCI):  $m/z = 351$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

### Beispiel 10

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-[4'-(brommethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]acetamid-  
5 Hydrochlorid



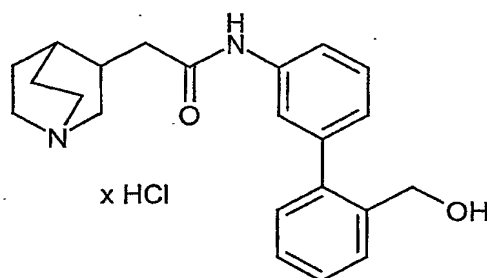
10 Zu einer Lösung von 100 mg (0.28 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid in 1.5 mL DMF werden 59.7 mg (0.28 mmol) 4-(Brommethyl)phenylboronsäure, 0.17 mL (0.34 mmol) 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 10.7 mg (0.01 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h lang bei 80°C gerührt, abgekühlt, über Kieselgel filtriert und anschließend mittels präparativer  
15 HPLC gereinigt. Die Produkt-Fractionen werden eingengt, in Methanol aufgenommen, mit 4 M HCl in Dioxan versetzt und erneut eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 20 mg (16% d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode E):  $R_t = 4.6$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 413$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

**Beispiel 11**

2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-[2'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]acetamid-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung von 150 mg (0.32 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(3-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid in 2 mL DMF werden 48.1 mg (0.32 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 0.95 mL (0.95 mmol) 1 M Natronlauge und 51.7 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h lang bei 80°C gerührt. Es werden nochmals die gleichen Mengen an 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und Natronlauge zugegeben und weitere 24 h auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, über Kieselgur filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt-Fractionen werden eingengt, in Methanol aufgenommen, mit 4 M HCl in Dioxan versetzt und erneut eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 86.5 mg (64.1% d.Th.) der Titelverbindung.

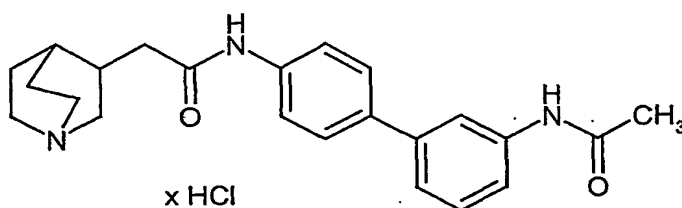
15

HPLC (Methode E):  $R_t = 4.3$  min.

20 LC-MS (Methode D):  $m/z = 351$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base),  $R_t = 2.6$  min.

**Beispiel 12**

N-[3'-(Acetylamino)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)acetamid-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung von 80 mg (0.22 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid in 1.5 mL DMF werden 43.8 mg (0.24 mmol) 3-(Acetamido)phenylboronsäure, 0.33 mL (0.66 mmol) 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 8.1 mg (0.01 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)-chlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h lang bei 80°C gerührt, abgekühlt, über Kieselgur filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt-Fractionen werden eingeengt, in Methanol aufgenommen, mit 4 M HCl in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 23 mg (20% d.Th.) der Titelverbindung.

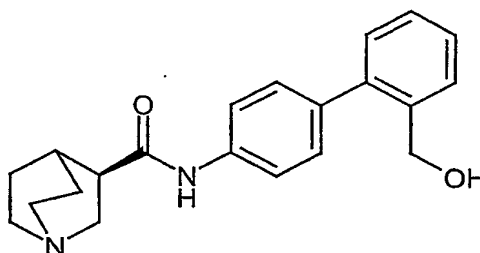
15

HPLC (Methode E):  $R_t = 3.6$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 378$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (freie Base).

**Beispiel 13**

(3*R*)-N-[2'-(Hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid



5 Eine Mischung aus 90 mg (0.58 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 120 mg (0.39 mmol) (3*R*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid, 1.16 mL (1.16 mmol) 1 N Natronlauge, 30 mg (0.04 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 1 mL DMF wird 42 h lang auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird  
10 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 80:20:2) chromatographisch gereinigt. Es werden 56 mg (39% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40-7.12 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 3.41-3.22 (m, 1H), 3.03-2.70 (m, 6H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H).

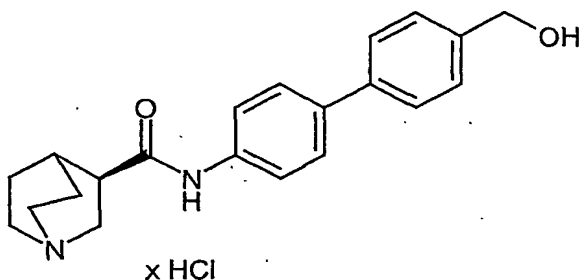
HPLC (Methode E): R<sub>t</sub> = 3.69 min.

20 LC-MS (Methode B): R<sub>t</sub> = 2.47 min., MS (ESIpos): m/z = 337 (M+H)<sup>+</sup>.



**Beispiel 14**

(3*R*)-N-[4'-(Hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Mischung aus 90 mg (0.58 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 120 mg (0.39 mmol) (3*R*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid, 1.16 mL (1.16 mmol) 1 N Natronlauge, 30 mg (0.04 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 1 mL DMF wird 42 h lang auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 80:20:2) chromatographisch gereinigt. Eine Feinreinigung mittels präparativer HPLC schließt sich an. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an HCl in Diethylether versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck abgezogen und letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 68 mg (47% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.45 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.73-7.52 (m, 6H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.42-3.00 (m, 7H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H).

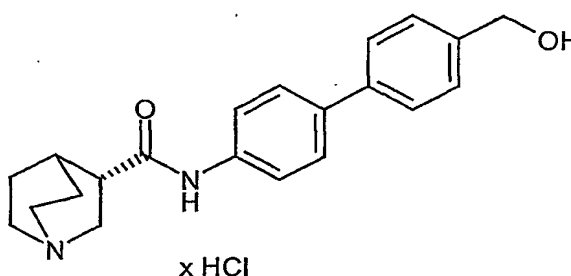
20

HPLC (Methode E): R<sub>t</sub> = 3.54 min.

MS (ESIpos): m/z = 337 (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 15**

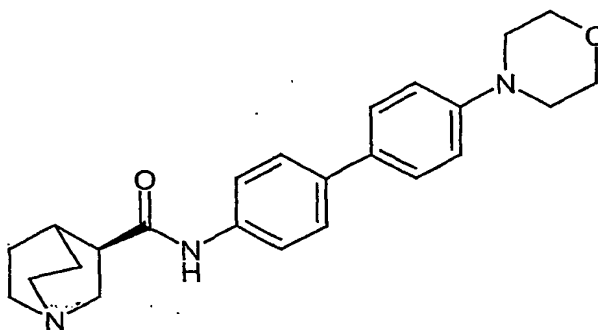
(3*S*)-N-[4'-(Hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid



5  
10  
15  
Eine Mischung aus 90 mg (0.58 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 120 mg (0.39 mmol) (3*S*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid, 1.16 mL (1.16 mmol) 1 N Natronlauge, 30 mg (0.04 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 1 mL DMF wird 42 h lang auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 80:20:2) chromatographisch gereinigt. Eine Feinreinigung mittels präparativer HPLC schließt sich an. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an HCl in Diethylether versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck abgezogen und letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 37 mg (26% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.  
Die analytischen Daten stimmen mit denen des *R*-Enantiomers (Beispiel 14) überein.

**Beispiel 16**

(3*R*)-N-[4'-(4-Morpholinyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid



5

Eine Mischung aus 120 mg (0.58 mmol) 4-Morpholinophenylboronsäure, 120 mg (0.39 mmol) (3*R*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid, 1.16 mL (1.16 mmol) 1 N Natronlauge, 30 mg (0.04 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid und 1 mL DMF wird 40 h lang auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 80:20:2) chromatographisch gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck abgezogen und letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 100 mg (66% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 10.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67-7.45 (m, 6H), 6.97 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.15-2.75 (m, 7H), 2.77 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 1H).

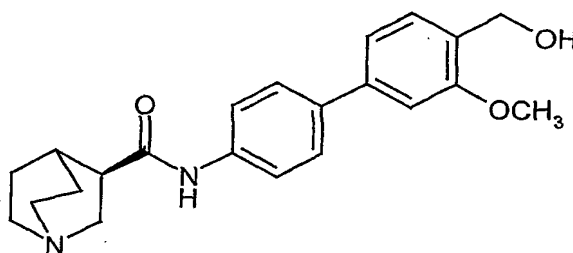
20

HPLC (Methode E): *R*<sub>t</sub> = 3.42 min.

MS (DCI / NH<sub>3</sub>): *m/z* = 392 (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 17**

(3*R*)-N-[4'-(Hydroxymethyl)-3'-(methoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-carboxamid



5

118 mg (0.47) Bis(pinacolato)dibor, 193 mg (1.4 mmol) trockenes Kaliumcarbonat, und (4-Brom-2-methoxyphenyl)methanol werden in 1 mL DMF gelöst. Es wird für 15 Minuten Argon durch das Reaktionsgemisch geleitet, anschließend mit 14.2 mg (0.02 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf) versetzt und über Nacht auf 85°C erhitzt. Anschließend werden 120 mg (0.39 mmol) (3*R*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid, 1.94 mL 1 N Natronlauge und weitere 14.2 mg (0.02 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf) zugegeben. Es wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: 15 Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 60:40:2) chromatographisch gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck abgezogen und letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 5 mg (4% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

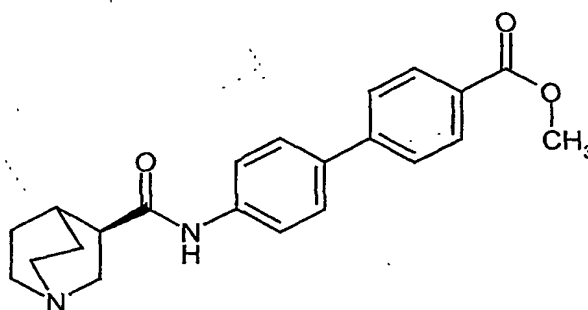
20 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.38 (s, 1H), 7.80-7.10 (m, 7H), 5.03 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70-2.95 (m, 8H), 2.01-1.63 (m, 4H).

HPLC (Methode E): R<sub>t</sub> = 3.64 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 367 (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 18**

4'-{[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-carbonsäuremethylester



5

679 mg (3.91 mmol) (3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonylchlorid, 846 mg (3.73 mmol) 4'-Amino-1,1'-biphenyl-4-carbonsäuremethylester, 963 mg (7.45 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin sowie 227 mg (1.86 mmol) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin werden in 5 mL THF gelöst und über Nacht bei RT, dann nochmals über Nacht bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan/Triethylamin 100:1 → Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 50:50:1) chromatographisch gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird in 1 N Natronlauge aufgenommen und insgesamt dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck vom Solvens befreit. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 50 mg (4% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 10.00 (s, 1H), 8.05-7.63 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.40-2.65 (m, 8H), 1.70-1.25 (m, 4H).

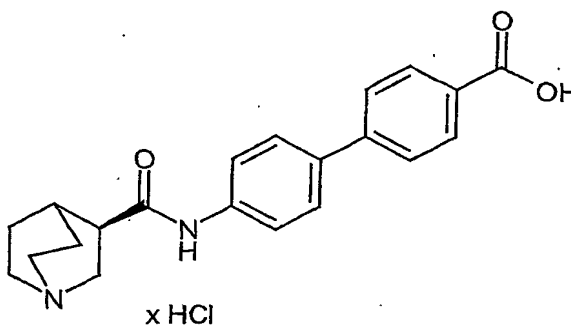
HPLC (Methode E): *R*<sub>t</sub> = 4.11 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 365 (M+H)<sup>+</sup>.

25

**Beispiel 19**

4'-{[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-carbonsäure-Hydrochlorid



5

100 mg (0.27 mmol) 4'-{[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-carbonsäuremethylester werden in 2 mL Methanol suspendiert. Es werden 200 mg (3.54 mmol) Kaliumhydroxid und einige Tropfen Wasser hinzugegeben. Es wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 1 N Salzsäure versetzt, wobei das Produkt ausfällt. Dieses wird abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Es werden 60 mg (57% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

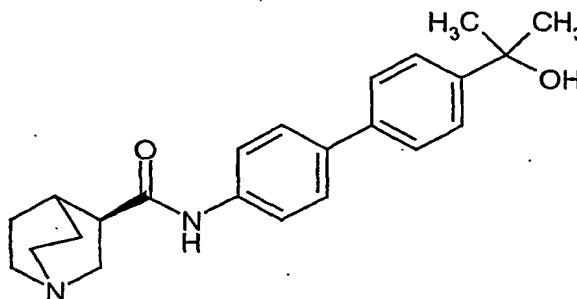
15 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.50 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.05-7.63 (m, 8H), 3.70-3.05 (m, 8H), 2.05-1.65 (m, 4H).

HPLC (Methode E): R<sub>t</sub> = 3.56 min.

MS (ESIpos): m/z = 351 (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 20**

(3*R*)-N-[4'-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid



5  
10  
15

5.75 mL (8.05 mmol) Methylmagnesiumbromid (1.6 M Lösung in 1:1 THF/Toluol) werden bei 0°C unter Argon mit 230 mg (0.63 mmol) 4'-{[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-carbonsäuremethylester, suspendiert in 1 mL THF, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wird 1 N Natronlauge zugegeben und fünfmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1 → 80:20:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 193 mg (81% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

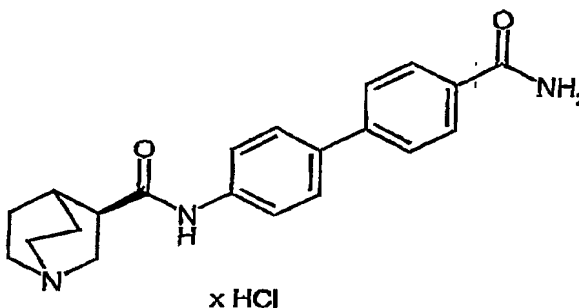
HPLC (Methode E):  $R_t = 3.82$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 365$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- 55 -

**Beispiel 21**

(3*R*)-*N*-[4'-(Aminocarbonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

60 mg (0.16 mmol) 4'-{[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-carbonsäure-Hydrochlorid und 2 mL (27.4 mmol) Thionylchlorid werden 3 h unter Rückfluss erhitzt. Der Überschuss an Thionylchlorid wird abdestilliert. Das so hergestellte rohe Säurechlorid wird in 1 mL THF vorgelegt und mit 3.1 mL (1.55 mmol) Ammoniak (0.5 M Lösung in Dioxan) drei Tage lang bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 11 mg (18% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

HPLC (Methode E):  $R_t = 3.30$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 350$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15

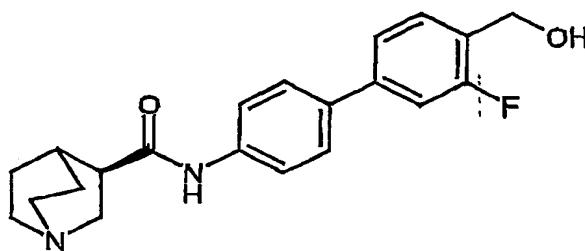
**Beispiel 22**

(3*R*)-*N*-[4'-Hydroxymethyl)-3'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid

20



- 56 -



492 mg (1.62) Bis(pinacolato)dibor, 804 mg (5.82 mmol) trockenes Kaliumcarbonat, und 398 mg (1.94 mmol) (4-Brom-2-fluorphenyl)methanol werden in 4.2 mL DMF  
5 gelöst. Es wird für 15 Minuten Argon durch das Reaktionsgemisch geleitet, anschließend mit 59 mg (0.08 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  versetzt und über Nacht auf 85°C erhitzt. Anschließend werden 500 mg (1.62 mmol) (3*R*)-*N*-(4-Bromphenyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid, 8.1 mL 1 N Natronlauge und weitere 59 mg (0.02 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  zugegeben. Es wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das  
10 Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 21 mg (3% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 8.52 (s, 1H), 7.70-7.25 (m, 7H), 4.51 (s, 2H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 6H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.21-1.94 (m, 3H), 1.93-  
15 1.76 (m, 1H).

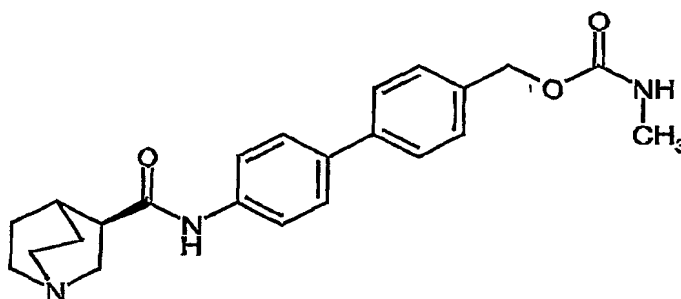
HPLC (Methode B):  $R_t$  = 3.66 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 355 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

- 57 -

**Beispiel 23**

(4'-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl-methylcarbammat



5

35 mg (0.10 mmol) (3*R*)-N-[4'-(Hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo-[2.2.2]octan-3-carboxamid werden in 1 mL einer 1:1-Mischung aus THF/DMF gelöst. Es werden 12 mg (0.21 mmol) Methylisocyanat zugegeben und über Nacht bei 60°C gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 20 mg (49% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

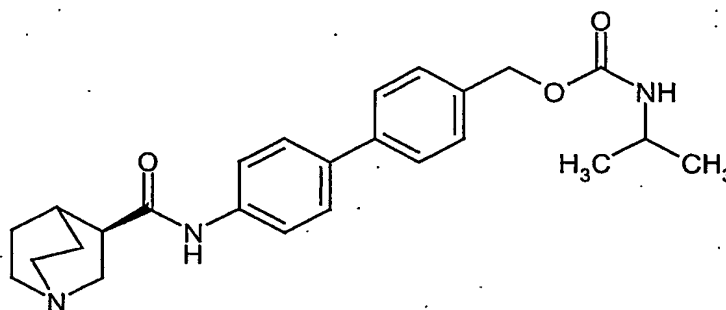
HPLC (Methode E):  $R_t = 3.80$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 394$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15

**Beispiel 24**

(4'-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl-isopropylcarbamat



5

35 mg (0.10 mmol) (3*R*)-N-[4'-(Hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid werden in 1 mL einer 1:1-Mischung aus THF/DMF gelöst. Es werden 17 mg (0.21 mmol) Isopropylisocyanat zugegeben und über Nacht bei 60°C gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 23 mg (52% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

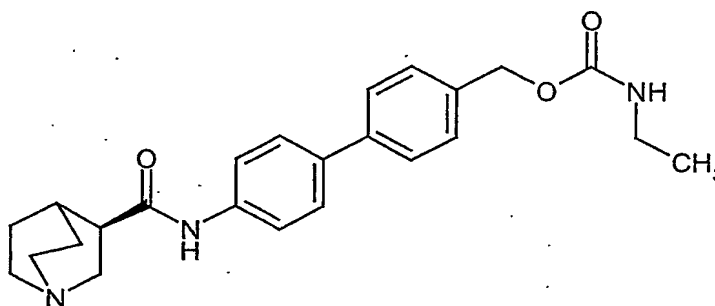
HPLC (Methode E):  $R_t = 4.13$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 422$  (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Beispiel 25**

(4'-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl-ethylcarbammat



5

35 mg (0.10 mmol) (3*R*)-N-[4'-(Hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid werden in 1 mL einer 1:1-Mischung aus THF/DMF gelöst. Es werden 17 mg (0.21 mmol) Ethylisocyanat zugegeben und über Nacht bei 60°C gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 24 mg (55% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

HPLC (Methode E):  $R_t = 3.97$  min.

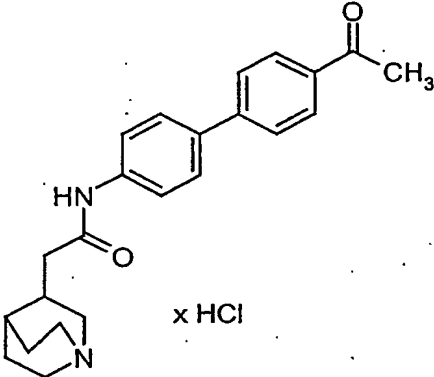
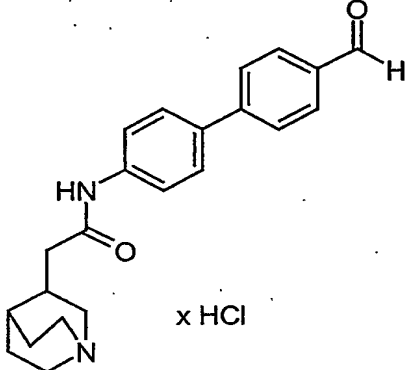
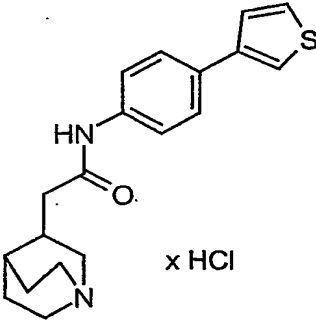
MS (ESIpos):  $m/z = 408$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15

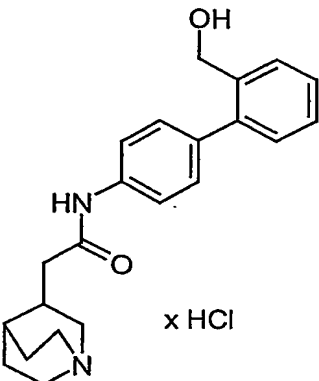
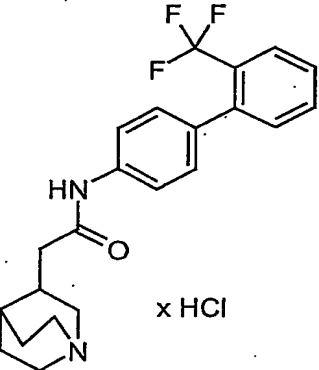
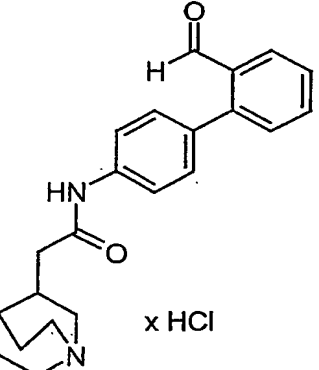
Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ausführungsbeispiele 26-35:

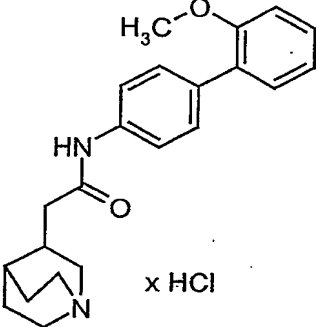
32.3 mg (0.1 mmol) 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N-(4-bromphenyl)acetamid-Hydrochlorid, 0.1 mmol der entsprechenden Boronsäure, 21.2 mg (0.2 mmol) Natriumcarbonat und 3.7 mg (0.01 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) werden in 0.5 mL Dioxan und 0.1 mL Wasser über Nacht auf 80°C erhitzt. Es wird mit DMSO verdünnt, filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produkt-Fractionen werden mit 2 N Salzsäure versetzt und im Vakuum eingengt.

20

Bsp.-Nr.	Struktur	LC-MS (Methode F): [M+H] <sup>+</sup> (freie Base)
26	 x HCl	363
27	 x HCl	349
28	 x HCl	327

Bsp.-Nr.	Struktur	LC-MS (Methode F): [M+H] <sup>+</sup> (freie Base)
29	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)NC(=O)CC3CCNCC3</chem> x HCl	346
30	 <chem>CS(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)NC(=O)CC3CCNCC3</chem> x HCl	367
31	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)NC(=O)CC3CCNCC3</chem> x HCl	363

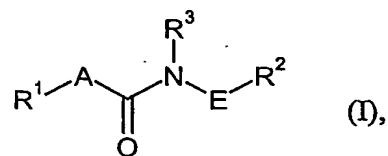
Bsp.-Nr.	Struktur	LC-MS (Methode F): [M+H] <sup>+</sup> (freie Base)
32	 x HCl	351
33	 x HCl	389
34	 x HCl	335

Bsp.-Nr.	Struktur	LC-MS (Methode F): [M+H] <sup>+</sup> (freie Base)
35	 x HCl	351



**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

$\text{R}^1$  für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht,

worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,

worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,

und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert ist,

A für eine Bindung, Methylen, Ethylen oder Propylen steht,

E für zweibindiges, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Benzoldiyl steht, wobei Heteroaryl und Benzoldiyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sind,

$\text{R}^2$  für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl steht, wobei Heteroaryl und Phenyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CO-OR<sup>6</sup>,

-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-CO-R<sup>10</sup>, -COR<sup>13</sup>, Cyano, Trifluormethyl, Trifluor-  
methoxy, Nitro, gegebenenfalls durch Hydroxyl, Amino, -NH-CO-R<sup>11</sup>,  
-O-CO-NHR<sup>14</sup>, Halogen oder Cyano substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio substituiert sind,

5

worin R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> unabhängig  
voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeu-  
ten,

10

und

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welcher

R<sup>1</sup> für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen  
steht,

20

worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,

worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,

25

und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
substituiert ist,

A für eine Bindung, Methylen, Ethylen oder Propylen steht,

30

E für zweibindiges, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Benzoldiyl steht,  
wobei Heteroaryl und Benzoldiyl gegebenenfalls durch Reste ausge-

wählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sind,

5 R<sup>2</sup> für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl steht, wobei Heteroaryl und Phenyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CO-OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-CO-R<sup>10</sup>, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, gegebenenfalls durch Hydroxyl, Amino, -NH-CO-R<sup>11</sup> oder Cyano substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio substituiert sind,  
10 worin R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und

15 R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und A, E, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

25 4. Verbindungen nach Ansprüchen 1, 2 oder 3, wobei

R<sup>1</sup> für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

A für eine Bindung oder Methylen steht,

30

- E für Benzoldiyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und Trifluormethyl substituiert ist, steht,
- 5 R<sup>2</sup> für Thienyl oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Morpholinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CO-OR<sup>6</sup>, -NR<sup>9</sup>-CO-R<sup>10</sup> und -CO-R<sup>13</sup> substituiert sind,
- 10 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen und -O-CO-NHR<sup>14</sup> substituiert ist,
- wobei R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> unabhängig voneinander für
- 15 Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,
- und
- R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht,
- 20 sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.
5. Verbindungen nach Ansprüchen 1, 2, 3 oder 4, wobei
- 25 R<sup>1</sup> für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,
- A für eine Bindung steht,
- E für Benzoldiyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus
- 30 der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und Trifluormethyl substituiert ist, steht,

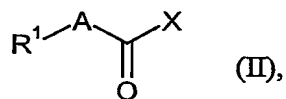
$R^2$  für Thienyl oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxymethyl, und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sind,

und

$R^3$  für Wasserstoff steht.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

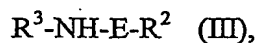


in welcher

$R^1$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor oder Pentafluorphenoxy steht,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

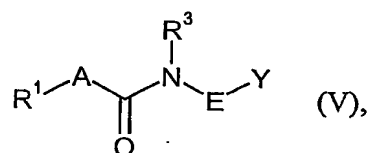


in welcher  $R^2$ ,  $R^3$  und E die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

5 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

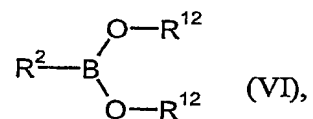


in welcher

10 Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Triflat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht, und

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, A und E die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

20 R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat, und

R<sup>12</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Brücke bilden,

25 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und in Gegenwart einer Base umgesetzt und die resultierenden Verbindungen

der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

- 5        7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeu-  
10 tisch verträglichen, im Wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
9. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 15       10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 20       11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
- 25       12. Arzneimittel nach Anspruch 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/02153

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 998 429 A (MACOR JOHN ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) the whole document -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  11 June 2003	Date of mailing of the international search report  18/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Grassi, D



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5998429	A	07-12-1999	AT 219081 T 15-06-2002
		AU 706944 B2 01-07-1999	
		AU 2238797 A 10-09-1997	
		BR 9707616 A 27-07-1999	
		CN 1211983 A , B 24-03-1999	
		CZ 9802659 A3 16-02-2000	
		DE 69713295 D1 18-07-2002	
		DE 69713295 T2 09-01-2003	
		EE 9800250 A 15-02-1999	
		EP 0885221 A1 23-12-1998	
		HK 1017357 A1 03-08-2001	
		HU 9901273 A2 28-07-1999	
		IL 125620 A 13-09-2001	
		JP 2000505452 T 09-05-2000	
		NO 983711 A 13-08-1998	
		NZ 331145 A 28-02-2000	
		PL 328614 A1 01-02-1999	
		WO 9730998 A1 28-08-1997	
		SK 102798 A3 11-01-1999	
		TR 9801642 T2 23-11-1998	
		US 6054464 A 25-04-2000	
		ZA 9701082 A 25-08-1997	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Zeichen

PCT/EP 03/02153

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 998 429 A (MACOR JOHN ET AL) 7. Dezember 1999 (1999-12-07) das ganze Dokument -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Juni 2003

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

18/06/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Grassi, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales Patentamt

PCT/EP 03/02153

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5998429	A	07-12-1999	AT 219081 T 15-06-2002
		AU 706944 B2 01-07-1999	
		AU 2238797 A 10-09-1997	
		BR 9707616 A 27-07-1999	
		CN 1211983 A , B 24-03-1999	
		CZ 9802659 A3 16-02-2000	
		DE 69713295 D1 18-07-2002	
		DE 69713295 T2 09-01-2003	
		EE 9800250 A 15-02-1999	
		EP 0885221 A1 23-12-1998	
		HK 1017357 A1 03-08-2001	
		HU 9901273 A2 28-07-1999	
		IL 125620 A 13-09-2001	
		JP 2000505452 T 09-05-2000	
		NO 983711 A 13-08-1998	
		NZ 331145 A 28-02-2000	
		PL 328614 A1 01-02-1999	
		WO 9730998 A1 28-08-1997	
		SK 102798 A3 11-01-1999	
		TR 9801642 T2 23-11-1998	
		US 6054464 A 25-04-2000	
		ZA 9701082 A 25-08-1997	

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2003/078431 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 453/02,  
A61K 31/439, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/002153

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. März 2003 (03.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 11 415.3 15. März 2002 (15.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUTHLE, Joachim  
[DE/DE]; Kastanienallee 29a, 42489 Wülfrath (DE).  
BÖSS, Frank-Gerhard [DE/DE]; Auf dem Scheidt  
29f, 42115 Wuppertal (DE). ERB, Christina [DE/DE];  
Emmastr. 22, 40227 Düsseldorf (DE). SCHNITZLER,  
Katrin [DE/DE]; Odenwaldstr. 21, 63517 Rodenbach  
(DE). FLESSNER, Timo [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113  
Wuppertal (DE). VAN KAMPEN, Marja [DE/DE];  
Ahnenweg 2, 40219 Düsseldorf (DE). METHFESSEL,  
Christoph [DE/DE]; Kirchhofstr. 94, 42327 Wuppertal  
(DE). HAFNER, Frank-Thorsten [DE/DE]; Nützen-  
berger Str. 206, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten  
Fassung: 4. November 2004

(15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 45/2004 vom 4. November 2004,  
Section II

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2003/078431 A1

(54) Title: AZA-BICYCLIC N-BIARYLAMIDES WITH AFFINITY FOR THE ALPHA-7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RE-  
CEPTOR

(54) Bezeichnung: AZA- BICYCLISCHE N-BIARYLAMIDE MIT AFFINITÄT ZUM ALPHA7 NIKOTINISCHEN ACETYL-  
CHOLIN-REZEPTOR

(57) Abstract: The invention relates to novel 1-aza-bicyclic N-biaryl amides, methods for production and use thereof for the produc-  
tion of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases and for improving perception, concentration, learning ability  
and memory.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue 1-Aza-bicyclische N-Biaryl amide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre  
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der  
Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**